

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE

CLINIQUE MÉDICALE: PROF. D^r M. ROCH.
CHEF DU LABORATOIRE: D^r R. CHOISY.

GLYCÉMIE ET RÉSERVE ALCALINE

DE LEURS RAPPORTS RÉCIPROQUES
ET DE LEURS MODIFICATIONS PAR L'INSULINE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Salomon A. DJIVANOFF

de Sofia (BULGARIE)

Thèse N° 1319.

NEWYORK ACADEMY
OF MEDICINE
MAR - 5 1931
LIBRARY

IMPRIMERIE ALBERT KUNDIG
Genève 1929

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE: PROF. D^r M. ROCH.
CHEF DU LABORATOIRE: D^r R. CHOISY.

GLYCÉMIE ET RÉSERVE ALCALINE

DE LEURS RAPPORTS RÉCIPROQUES
ET DE LEURS MODIFICATIONS PAR L'INSULINE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Salomon A. DJIVANOFF

de Sofia (BULGARIE)

Thèse N^o 1319.

IMPRIMERIE ALBERT KUNDIG
Genève 1929

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Professeur M. Roch, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 27 novembre 1929.

Le Doyen,

Dr M. ROCH.

A la mémoire de mon frère

A mes parents

Nous tenons à remercier M. le Prof. M. Roch, Doyen de la Faculté de Médecine, pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

Notre reconnaissance va aussi à M. le Docteur R. Choisy, pour les bons conseils et l'intérêt qu'il a bien voulu porter à l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

Après que Petter (1857) eut découvert l'acétone dans l'urine des comateux, Kaulich (1869) attribue le coma diabétique à une intoxication acétonique de l'organisme, l'acétone étant doué de propriétés toxiques. Plus tard, vu la faible toxicité de ce corps, l'école de Naunyn attribua le coma diabétique aux acides diacétique et β oxybutyrique, qui n'agissent qu'en tant qu'acides. Le résultat de leur action serait une intoxication acide de l'organisme, en d'autres termes une acidose.

Dans le coma diabétique, certains faits, comme la diminution d'alcalinité du sang, l'abaissement de la réserve alcaline concordant en général avec une forte acétonurie sont des arguments en faveur de la théorie acide du coma diabétique.

On a été plus loin, et certains auteurs en injectant dans le sang des animaux des acides à des concentrations diverses sont arrivés à provoquer des états comateux. Enfin avant l'insuline, les alcalins et surtout le bicarbonate de soude étaient les médicaments de choix contre le coma diabétique.

A côté des symptômes cliniques caractéristiques de l'acidose diabétique, qui sont: la somnolence, la dépression psychique, les céphalées, l'épigastralgie, l'installation brusque d'anorexie, les vomissements, quelquefois la diarrhée, la dyspnée du type Kussmaul, l'haleine cétonique, l'œdème, la diminution de la diurèse et de la glycosurie, à côté donc de ces symptômes il y a encore quelques procédés de laboratoire qui confirment le diagnostic

clinique posé et qui permettent d'établir un pronostic. Parmi ces procédés il y en a un qui jouit actuellement d'une grande vogue, c'est la mesure de la Réserve Alcaline.

Par Réserve Alcaline, on entend, le taux des bicarbonates métalliques contenus dans le sang (Ambard). C'est aussi l'acide carbonique (CO_2) combiné, exprimé par le volume de gaz carbonique à 0° et 750 mm., que peuvent dégager les bicarbonates contenus dans 100 volumes de plasma sanguin. On mesure généralement la réserve alcaline par l'appareil de Van Slyke. D'après M. Labbé, elle varie chez l'homme normal entre 51 et 65 vol. pour 100 de plasma.

Les chiffres inférieurs à 50 vol. doivent être considérés comme inférieurs à la normale :

Dans les acidoses modérées le CO_2 est abaissé à 40 vol. %.
Dans les acidoses graves le CO_2 est abaissé à 40-30 vol. %.
Entre 25 et 20 vol. de CO_2 , le sujet entre dans le coma.

La variabilité de la réserve alcaline dans différentes maladies a fait l'objet d'une foule de travaux. Elle est diminuée dans les affections du foie, dans l'artériosclérose (ici parallélisme entre hypercholestérimie et hypocapnie), dans certains empoisonnements, dans les vomissements incoercibles chez l'enfant et chez la femme enceinte, après des opérations chirurgicales, enfin dans les néphrites et dans l'acidose diabétique.

La mesure de la réserve alcaline, surtout dans cette dernière maladie a une grande valeur et pour l'exprimer nous emprunterons les lignes suivantes à M. Labbé et F. Nepveux: (L'Acidose et l'Alcalose, page 163).

« Il nous a semblé, en effet, que la mesure de la réserve alcaline permettait mieux que le dosage des corps acétoniques urinaires de se rendre compte de la capacité de résistance d'un diabétique et de la menace du coma; cela se conçoit facilement, puisque l'excrétion des corps acétoniques traduit pour ainsi dire la première étape du processus patho-

logique, soit la vigueur de l'attaque acide tandis que l'abaissement du CO_2 indique la seconde étape, soit l'épuisement des réserves alcalines; le pH du plasma offre encore une valeur pronostique supérieure, puisqu'il traduit la troisième étape du processus, c'est-à-dire le degré du déséquilibre acido-basique résultant du conflit entre l'invasion par les acides cétoniques et la défense par les réserves alcalines. »

On s'est demandé comment l'abaissement du CO_2 du plasma sanguin coïncide avec une diminution de la R.A. = Réserve alcaline ou autrement dit par quel mécanisme se fait l'appauvrissement des bicarbonates sanguins.

Nous résumerons schématiquement les théories principales :

1. La théorie classique admet que les acides pathologiques décomposent le NaHCO_3 du plasma. Il en résulte la formation de CO_2 et d'autre part de ions H_+ qui seraient, eux, l'agent direct de l'acidose.

Ces ions H_+ facteurs vrais de l'acidose — exciteraient le centre respiratoire, entraîneraient de ce fait une hyperventilation pulmonaire avec abaissement du CO_2 alvéolaire et plasmatique.

Or, au point de vue chimique cette explication ne se vérifie pas, la décomposition du NaHCO_3 par l'acide diacétique p. ex. produisant à côté du diacétate de Na — du CO_2 et de l'eau.

Dans ce cas, d'où viendrait l'acidose ?

2. Ambard du reste a montré que s'il existait des ions libres H_+ , le pH sanguin devrait changer, ce qui n'est pas. Pour expliquer l'acidose cet auteur a alors invoqué la décomposition du NaCl sanguin avec formation de HCl et des sels de soude des acides pathogènes.

L'acidose serait due alors à l' HCl qui se fixe sur les albumines et qui va sous cette forme exciter le centre

respiratoire. L'hyperventilation pulmonaire qui en résulte abaisse la tension plasmatique en CO_2 .

Chez un sujet non atteint d'acidose le NaCl serait décomposé de la même manière, mais par l'acide carbonique.

Quelle explication qu'on choisisse — on voit donc que l'importance de l'acidose peut bien être mesurée par le taux des bicarbonates sanguins.

* * *

Lors de leur découverte, Banting et Best ont montré que l'insuline était l'équivalent de l'hormone pancréatique, sécrétée par les îlots de Langerhans et qu'elle avait le pouvoir d'abaisser la glycémie, donc de rétablir la déficience de la sécrétion interne du pancréas. Elle semblait donc toute indiquée dans le traitement du diabète et tout spécialement du coma diabétique.

Les résultats attendus par Banting et Best se sont pleinement confirmés.

On voit dans les observations rapportées par de nombreux auteurs que la R. A. augmente sous l'action de l'insuline.

Puisque le traitement insulinique chez les diabétiques comateux a montré à de nombreux auteurs, qu'à mesure que la glycémie s'abaissait, la R. A. s'élevait, il semblait logique d'admettre qu'il existe un rapport inverse entre ces deux données.

C'est ce rapport qu'il nous a semblé intéressant de préciser dans son mécanisme.

Mais avant d'aller plus loin, voyons comment les auteurs expliquent l'action de l'insuline. Pour les uns, l'insuline ne fait que remplacer l'hormone pancréatique déficiente.

Pour les autres, l'action de l'insuline non seulement supplée à l'insuffisance pancréatique, mais a une action excitatrice sur cette glande et peut réveiller son activité.

Chabanier, notamment, soutient cette dernière idée. Il a

montré que des diabétiques ayant perdu leur glycosurie et ayant abaissé leur glycémie à la normale sous l'influence de ce traitement peuvent se maintenir plus ou moins longtemps dans cet état normal après la suppression de l'insuline.

Enfin l'insuline a surtout le pouvoir d'accélérer la combustion des sucres par les tissus.

Bien des faits le prouvent, notamment, l'apparition d'une acidose lorsqu'on abaisse la glycémie de certains diabétiques en-dessous du taux permettant la combustion normale des graisses.

(« Les graisses sont brûlées au feu des hydrates de carbone », Rosenfeld.)

Une autre preuve est fournie par le fait qu'une injection massive d'insuline chez un diabétique acidotique, en produisant une chute brusque de la glycémie ne réduit pas l'acidose. Dans ce cas, les graisses ne trouvent en effet plus le taux de sucre nécessaire pour leur combustion.

On peut donc admettre en fin de compte que l'injection d'insuline a une action hormonale sur les tissus, dont le résultat serait une meilleure combustion des sucres.

A la page 8, nous nous sommes demandés quels rapports existaient entre la glycémie et la R. A. Nous voyons maintenant que l'insuline, en agissant sur la glycémie, doit avoir aussi une action sur la R. A. et cette action ou bien découle exclusivement du taux de la glycémie ou bien dépend d'une action plus complexe, liée à l'activité des tissus.

Au cours de ce travail, nous avons donc cherché à préciser les relations qui peuvent exister entre la glycémie, la réserve alcaline d'une part, l'action de l'insuline sur ces deux données, d'autre part.

La première partie se rapporte aux observations de quelques diabétiques de la Clinique du professeur Roch.

La seconde partie de ce travail est le résultat de recherches expérimentales.

Technique employée.

Le sujet auquel on prend du sang pour la R. A. est à jeun depuis 12 heures. La ponction veineuse doit être rapide et si possible opérée sans constriction préalable du bras. Si celle-ci est impossible à éviter, elle doit cesser dès que l'aiguille est dans la veine et on doit alors attendre que la stase ait disparu.

Pour qu'il reste à l'abri de l'air et qu'il ne se coagule pas, le sang est recueilli sous paraffine dans une seringue contenant de l'oxalate de potassium.

La mesure de la R. A. est faite avec l'appareil de Van-Slyke.

Dans cet appareil, l'acide sulfurique réagit sur les bicarbonates du plasma, les décompose en mettant en liberté le CO_2 ; celui-ci, grâce au vide, se dégage facilement sous forme de bulles, qui se réunissent à la partie supérieure du tube où on lit directement le volume total du gaz ainsi formé.

Par un calcul assez simple, on évalue la R. A. et le chiffre donné correspond à 100 vol. de plasma sanguin.

Dans toutes nos expériences, nous nous sommes servis de l'insuline Sandoz.

PREMIÈRE PARTIE.

Il est un fait actuellement établi et accepté par tous les auteurs que dans le coma diabétique la réserve alcaline est le plus souvent anormalement basse.

L'observation suivante en est un exemple:

M^{me} M. entre le 4-10-29 dans le service du Professeur Roch.

Status d'entrée:

Jeune femme de 32 ans en état de nutrition moyenne.
Etat subcomateux.

Faciès pâle, nez pincé.

Respiration tranquille; pas de Kussmaul.

Très légère odeur d'acétone.

La malade est inconsciente; on n'obtient pas de réponse aux questions posées, mais elle réagit légèrement aux piqûres et aux pincements.

Pas de vomissements.

Pas de température, mais cependant pouls accéléré, régulier.

Réflexes abdominaux abolis.

Abdomen douloureux à la palpation.

Organes génitaux externes: très œdematiés.

Urines :

Réaction acide;
Glycose 30 ‰;
Acétone + + +;
Ac. diacétique + + +.

Sang :

Glycémie 4,49 ‰;
Réserve alcaline 19,02 ‰.

On institue tout de suite le traitement insulinique (220 unités).

Le 6-10-29 la malade est tout à fait sortie du coma. On réexamine alors les urines et le sang.

Urine : acide :

Glycose 21 ‰;
Acétone 0;
Ac. diacétique 0.

Sang :

Glycémie 2,78 ‰;
R. A. 58,90 ‰.

La mesure de la R. A. à l'entrée nous a permis de confirmer la gravité de l'état de la malade.

L'insuline à forte dose a produit une augmentation très marquée de la réserve alcaline en même temps que le coma se dissipait.

En regardant de près les observations des diabétiques où, des mesures de la glycémie et de la réserve alcaline ont été faites au même moment, on peut faire quelques remarques intéressantes.

D'abord il faut remarquer qu'entre la glycémie et la réserve alcaline il n'existe pas de rapports, étroits et constants; au contraire, pour des glycémies fort proches, les réserves alcalines sont respectivement très variées, et inversement.

Les quelques chiffres qui suivent mettent bien en évidence ce fait :

	Glycémie	Réserve alcaline
	1,36 ‰	54,2 ‰
	1,36	58,6
	1,82	39
I	1,82	80,1
	2,03	54,0
	2,03	90,82
	2,56	34
	2,60	57,5
	Réserve alcaline	Glycémie
	38,5 ‰	2,14 ‰
	39	1,82
	54	2,03
II	54,2	1,36
	57,5	2,60
	58,6	1,36
	69,1	1,96
	69,7	0,30

Par contre si en même temps on met en parallèle la glycémie, la réserve alcaline et la glycosurie *calculée pour 24 heures*, on voit surgir un certain rapport entre ces données.

	Glycémie	Glycosurie de 24 h.	Réserve alcaline
	0,09 ‰	0	78,4
	0,30	0	69,7
	1,36	28,8 gr.	58,6
	2,03	50	54
I	2,13	27	87
	2,32	4,9	73,3
	2,33	8	64,8
	2,43	7,2	73,9
	2,56	0	89,6
	2,60	54	57,5

	Glycémie	Glycosurie de	Réserve alcaline
	1,87	322,5	45
II	2,14	151,9	38,5
	2,37	110	30

Dans le premier tableau on voit que pour des glycosuries faibles ou moyennes, les glycémies sont très variables, mais les réserves alcalines sont toutes au-dessus de 53, autrement dit: normales.

Le tableau 2 nous montre que pour des glycosuries élevées, les réserves alcalines restent basses et donnent des chiffres indiquant qu'il existe de l'acidose.

Ces constatations nous permettraient de penser que pour la Réserve alcaline, l'élimination du sucre par le rein a plus d'importance que le taux de la glycémie, en d'autres termes que les variations de la Réserve alcaline relèvent plus particulièrement d'un mécanisme rénal que d'un mécanisme humoral.

Ces faits nous semblent s'éclairer à la lumière des expériences de Chabanier sur le seuil rénal du glucose et nous nous permettons d'emprunter quelques citations à cet auteur et à ses collaborateurs (La Physiopathologie et le traitement du diabète sucré).

« On sait qu'à égalité de glycémie, deux diabétiques peuvent présenter des glycosuries très inégales; chez un même patient, on peut, à égalité de glycémie, observer, suivant les conditions dans lesquelles il se trouve placé, des teneurs très inégales des urines en glycose. On a vu des hyperglycémies élevées (3 gr. p. ex.) coïncider avec une aglycosurie complète.

« Si l'hyperglycémie constitue un facteur de glycosurie, il apparaît qu'entre la glycémie et sa répercussion urinaire s'interpose un élément, celui-là dont le rôle était tenu pour négligeable par les classiques, à savoir le rein qui, indépendamment de la valeur de la glycémie, peut s'opposer au

passage du glucose dans l'urine et, quand il l'autorise, en règle en définitive l'intensité. »

Ces auteurs montrent donc que la glycosurie est dépendante de ce qu'ils appellent l'élément rénal.

Ils continuent en disant :

« Dans le diabète avec dénutrition, l'élément rénal est dans la règle accentué, tandis qu'il est modéré quand l'état diabétique ne s'accompagne pas de dénutrition.

Ce qui commande directement l'allure symptomatique et évolutive d'un état diabétique, c'est non l'intensité du trouble de l'utilisation du glucose qui est à sa base, mais l'importance de ce que nous avons appelé « l'élément rénal » du patient considéré. »

Les glycosuries fortes dont nous avons parlé se rapportent à des diabètes graves qui, comme vient de le dire Chabanier, ont un fort élément rénal, ce qui revient à dire, d'après ce que nous avons vu que, puisque le taux de glycémie ne règle pas le taux de la Réserve alcaline, ce serait en définitive l'élément rénal qui le réglerait.

Retenons pour le moment simplement ce fait, que la glycémie chez les diabétiques envisagés semble ne pas influencer directement la Réserve alcaline.

D'après quelques observations de diabétiques en état de coma, on voit que sous l'influence du traitement insulinique la réserve alcaline augmente jusqu'à atteindre la normale, tandis que la glycémie diminue.

Voici un exemple qui précise bien notre idée : La malade entre le 4 octobre 1929 en état subcomateux dans le service du professeur Roch.

Date	Glycémie	Glycosurie	R. A.
4/10/29	4,49 ‰	27,5 ‰	19,02 ‰
6/10/29	2,78	21 gr.	58,9
9/10/29	2,32	6,8 gr.	73,3

Tous les auteurs sont d'accord que chez les diabétiques il y a une diminution de la capacité d'utiliser les hydrates de carbone, et cette altération est due à la diminution ou au manque d'hormone pancréatique, c'est-à-dire d'insuline.

Si donc, nous injectons à un diabétique de l'insuline, nous favorisons l'utilisation des sucres, et puisque les graisses sont brûlées au feu des hydrates de carbone, les corps cétoniques disparaîtront au moment où les graisses seront comburées normalement. L'acidose ainsi conjurée, la Réserve alcaline se reconstitue. C'est ce qui s'est passé dans l'exemple ci-dessus.

Nous voyons finalement que dans le coma diabétique traité par l'insuline, la R. A. augmente, tandis que la glycémie baisse et remarquons aussi que la valeur de la R. A. augmente seulement jusqu'à un chiffre voisin de la normale. Une fois ce taux atteint, le médicament n'a plus d'action, de sorte que les états d'alcalose ne sont pas à craindre (Singer).

Ce que nous venons de dire souffre une exception décrite par Chabanier, c'est celle où grâce à une injection massive d'insuline, la glycémie est abaissée brusquement; la Réserve alcaline alors reste basse, car, dit-il, l'organisme ne possède pas le taux suffisant de sucres pour brûler les corps cétoniques.

De tout ce que nous venons de dire, on peut tirer, nous semble-t-il, les conclusions suivantes:

1^o A des glycémies fort proches correspondent des Réserves alcalines différentes et inversement, donc il n'y a pas de liens directs entre les deux valeurs.

2^o A des glycosuries élevées avec des glycémies fort variables correspondent des Réserves alcalines basses, ou encore lorsque l'élément rénal est fort, la Réserve alcaline est basse. Par contre, là où la glycosurie est limitée et n'atteint pas des chiffres élevés, la Réserve alcaline reste élevée, quasi normale (élément rénal faible).

3° Dans le coma diabétique, on constate le plus souvent une hypocapnie et sous l'influence du traitement insulinaire, on voit qu'à mesure que la glycémie et la glycosurie baissent, la Réserve alcaline monte graduellement jusqu'à atteindre une valeur qui s'approche de la normale.

DEUXIÈME PARTIE.

Les conclusions tirées des observations des diabétiques ne nous ont pas suffisamment renseigné sur les rapports qui existent entre la glycémie et la R. A. et sur l'influence de l'insuline sur ces deux données. C'est donc dans le but d'éclaircir ce problème que nous avons entrepris des expériences sur des lapins.

Dans une première série d'expériences nous avons cherché à connaître les rapports qui existent entre l'hyperglycémie provoquée et la Réserve alcaline.

L'hyperglycémie a été produite par l'introduction de glucose dans l'estomac au moyen d'une sonde œsophagienne.

Chaque fois avant d'administrer du sucre aux lapins nous les avons tenus à jeun depuis 24 heures et nous avons mesuré dans ces conditions la glycémie et la Réserve alcaline.

On voit d'après les chiffres qui suivent que déjà au bout de 30 minutes depuis le taux à jeun (peut-être plus vite si des mesures avaient été faites plus tôt), la glycémie a augmenté. A mesure qu'elle augmente, la Réserve alcaline baisse.

	Glycémie	Réserve alcaline
Premier lapin.		
A jeun	0,62 ‰	67,22 ‰
Par sonde, on introduit 20 gr. de glucose		
1/2 h. après	1,25	62,10
I 1 h. après	1,38	59,30
1 h. 30 après	2,06	44,40

	Glycémie	Réserve alcaline
Deuxième lapin.		
A jeun	1,68 ‰	35,35 ‰
1/2 h. après ingestion de 25 gr. de glucose . . .	2,20	—
II 1 h. après	3,32	29,12
1 h. 30 après	3,57	20,02

Ces expériences ont été renouvelées plusieurs fois et ont toujours suivi le même schéma.

Pour nous assurer qu'il en était de même chez l'homme, nous avons procédé d'une façon analogue chez un sujet normal de bonne volonté.

	Glycémie	Réserve alcaline
A jeun	0,81 ‰	72,03 ‰
Ingestion de 100 gr. de glucose		
15 minutes après . . .	1,26	64,58
30 » » . . .	1,53	67,34
45 » » . . .	1,31	74,70
1 h. 30 » . . .	1,14	68,26

Nous voyons ici encore qu'à mesure que la glycémie s'élève, la Réserve alcaline diminue, mais, fait intéressant, nous voyons aussi qu'au moment où la courbe d'hyperglycémie retombe, la Réserve alcaline remonte brusquement et ne revient au taux normal qu'après une série

d'oscillations comparables à celles décrites par M. Labbé pour l'hyperglycémie provoquée.

Nous concluons donc que la courbe de la Réserve alcaline varie en sens inverse de celle de l'hyperglycémie provoquée.

Les saignées opérées chez le lapin pour ces mesures nous ont semblé pouvoir être la cause de ce que nous venons d'observer et pour nous mettre à l'abri de cette cause d'erreur nous avons vérifié le phénomène comme suit:

Un lapin à jeun depuis 24 h. est saigné suivant les horaires indiqués ci-dessous et à chaque prise de sang on recherche les taux de la glycémie et de la Réserve alcaline.

	Glycémie	Réserve alcaline
A jeun	1,05‰	31,42%
30 minutes après . . .	1,30	34,17
1 h. » . . .	1,07	39,11
1 h. 30 » . . .	0,77	39,11

On voit que la glycémie sous l'influence de la saignée s'élève au commencement pour baisser après 1 h. $\frac{1}{2}$ depuis le début de l'expérience. Par contre, la Réserve alcaline marque déjà au bout de 30 minutes une élévation appréciable. Cette élévation continue et se maintient encore 1 h. $\frac{1}{2}$ après le début de l'expérience à un taux différent du taux initial.

Les résultats obtenus précédemment conservent donc toute leur valeur.

* * *

Dans une deuxième série d'expériences nous avons provoqué chez le lapin une hyperglycémie par l'introduction du glucose et nous avons cherché quel était l'effet de l'insuline sur l'allure de la courbe de Réserve alcaline, concurremment à celle de la glycémie.

Voici les résultats de trois de ces expériences.

	Glycémie	Réserve alcaline
a) A jeun	0,85‰	44,79 %
On introduit par une sonde 20 gr. de glucose		
1/2 h. après	2,05	33,05
On injecte 10 unités d'in- suline sous la peau		
1/2 h. après	2,69	34,93

L'ingestion de 20 gr. de glucose produit une forte augmentation de la glycémie et une chute de la Réserve alcaline, selon ce que nous avons avancé page 19. Mais *l'injection d'insuline a modifié d'une façon frappante la courbe prévue de la Réserve alcaline, en ce sens que celle-ci s'est stabilisée (même légèrement augmentée) alors que la courbe d'hyperglycémie continue de s'élever.*

	Glycémie	Réserve alcaline
b) A jeun	0,78‰	45,36 %
Par sonde 10 gr. de glu- cose		
1/2 h. après	1,77	38,44
Insuline 10 unités.		
1/2 h. après l'injection d'insuline	1,77	38,90
1 h. après l'injection d'insuline	2,16	18,16

Comme dans la dernière expérience l'ingestion du sucre est suivie d'hyperglycémie et d'hypocapnie, *mais l'injection de 10 unités d'insuline a paralysé les mouvements de deux courbes et nous voyons 1/2 h. après l'insuline, la glycémie stabilisée à 1,77‰ et la Réserve alcaline être de 38,9‰.*

Un peu plus tard, le freinage semble s'arrêter ; alors l'hyperglycémie augmente et la Réserve alcaline s'effondre.

	Glycémie	Réserve alcaline
c) A jeun	1,02	48,62
1/2 h. après ingestion de 10 gr. de glucose . . .	1,28	43,59
10 U. d'insuline		
1/2 h. après	1,68	43,14
1 h. »	1,06	44,05

Cette troisième expérience a l'allure générale des précédentes. Elle nous montre qu'ici l'insuline a eu une action faible et qu'une heure après l'injection, la glycémie revient déjà à son taux primitif, tandis que la Réserve alcaline arrêtée dans sa baisse par l'insuline, remonte doucement.

Par cette deuxième série d'expériences nous voyons qu'au cours de la courbe d'hyperglycémie, l'insuline arrête la chute de la Réserve alcaline, mais que les modes de cet arrêt varient suivant les sujets.

* * *

Dans une troisième série d'expériences (toujours sur le lapin normal) nous avons cherché à connaître l'action de l'insuline sur la glycémie et la Réserve alcaline sans administration de glucose.

Voici trois exemples de ce que nous avons obtenu :

	Glycémie	Réserve alcaline
a) A jeun	1,07	35,95
3/4 d'heure après injection de 10 U. d'insuline	0,84	—
1 h. 15 minutes après .	0,62	40,13
2 h. après	0,42	47,56

	Glycémie	Réserve alcaline
b) A jeun	0,96	55,12
1/2 h. après injection de 10 U. d'insuline . . .	0,96	58,84
1 h. après	0,64	64,43
1 h. 30 après	0,85	59,97

	Glycémie	Réserve alcaline
c) A jeun	1,02	42,26
1/2 h. après injection de 10 U. d'insuline . . .	0,52	45,07
1 h. après	0,50	46,00
1 h. 1/2 après	0,48	47,00

On voit que l'insuline fait baisser la glycémie pendant toute la durée de l'expérience, tandis que la Réserve alcaline augmente graduellement dans le même temps.

Dans l'expérience b), on constate un décalage dans le départ en sens inverse des courbes de glycémie et de Réserve alcaline. Tandis qu'une heure et demie après l'injection d'insuline, la glycémie n'a pas bougé, la Réserve alcaline, elle, a déjà augmenté. Une heure et demie après, au moment où la glycémie remonte, la Réserve alcaline descend. L'exemple c) ne fait que confirmer ces résultats.

Nous concluons donc que les courbes de glycémie et de Réserve alcaline, sous l'influence de l'insuline varient inversement l'une par rapport à l'autre. (L'augmentation de la Réserve alcaline sous l'action de l'insuline a été constatée non seulement chez les diabétiques en état de coma, mais aussi chez les diabétiques sans acidose.)

En nous rapportant au cas déjà décrit page 15, nous voyons que chez une femme en état de coma diabétique au moment où les corps acétoniques ont disparu des urines la glycémie est à 2,78 0/00, la glycosurie à 18 0/00 et la Réserve alcaline à 58,9 %.

Trois jours plus tard, après avoir reçu en tout 536 gr. d'hydrates de carbone, 2667 calories et 260 unités d'insuline, la glycémie est de 2,32 0/00, la glycosurie de 4,9 0/00 et la Réserve alcaline de 73,3 %.

Cinq jours plus tard, après avoir reçu 708 gr. d'hydrates de carbone, 5428 calories et 290 unités d'insuline, la malade a une glycémie de 2,56 0/00, la glycosurie est de 0 0/00 et la Réserve alcaline de 89,6 %.

Alors que la glycémie présente des variations assez appréciables, la Réserve alcaline augmente régulièrement et la glycosurie finit par disparaître.

* * *

CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET DISCUSSION.

Les faits qu'on peut rassembler après cet exposé semblent disparates et contradictoires.

1^o Tout d'abord les auteurs sont d'accord sur le fait qu'un coma diabétique traité par l'insuline présente des taux de Réserve alcaline qui vont croissant à mesure que la glycémie décroît.

2^o Le tableau N^o 1, page 13, nous montre qu'avec des glycémies très voisines, les réserves alcalines peuvent varier dans de larges limites et inversement.

3^o L'étude des glycosuries nous montre que tant que la glycosurie reste en-dessous de 50 gr. pour 24 h., la R. A. reste haute, quelle que soit la glycémie.

Tandis que les glycosuries fortes s'accompagnent d'une R. A. basse, quelle que soit la glycémie.

4^o L'hyperglycémie provoquée s'accompagne d'une variation inverse du taux de la R. A.

5° L'insuline a la double action d'abaisser la glycémie et de relever la R. A.

6° Enfin, l'action de l'insuline sur l'hyperglycémie provoquée arrête l'hyperglycémie et arrête la chute de la R. A.

Voyons maintenant s'il y a moyen de relier ces différents faits.

Nos expériences sur l'hyperglycémie provoquée montrent que la R. A. varie en sens inverse de la glycémie. Cette constatation va bien avec le résultat du traitement par l'insuline des diabétiques comateux. On constate aussi dans ce cas des variations inverses de ces deux données.

Cette relation apparaît encore dans les expériences avec l'insuline chez le lapin et montrent aussi une augmentation de la R. A. à mesure que la glycémie s'abaisse.

Cependant, cette relation n'est pas absolue, puisque nous montrons d'autre part qu'avec des glycémies très voisines les chiffres de R. A. peuvent être très différents.

On peut donc dire que si les variations de la glycémie sont inverses de celles de la R. A., un certain taux de glycémie ne correspond pas toujours à un même taux de R. A.

Voyons maintenant pourquoi la concordance entre glycémie et R. A. n'est pas absolue. Nous croyons pouvoir l'expliquer par l'action des tissus sur ces deux données.

Si nous prenons l'exemple *a)* de la page 21, nous voyons qu'au cours d'une hyperglycémie due à l'ingestion de glucose, l'injection de 10 unités d'insuline a arrêté la chute de la R. A. (même l'a augmentée), alors que la glycémie continue de s'élever.

L'exemple *c)* (p. 22) montre également d'une manière éclatante qu'au cours d'une hyperglycémie provoquée (par l'ingestion de 10 gr. de glucose), l'injection de 10 unités d'insuline paralyse la chute de la R. A. lorsque l'ascension de la glycémie continue.

Un peu plus tard, c'est l'inverse: l'insuline commence

à agir sur la glycémie, celle-ci s'abaisse, alors que son action sur la R. A. est très faible.

En regardant encore l'expérience *b*), p. 23, nous voyons qu'une demi-heure après l'injection d'insuline, la R. A. a augmenté de plus de 3 %, tandis que la glycémie n'a pas encore varié.

Ces décalages entre glycémie et R. A., sous l'influence de l'insuline, nous ne les avons pas observés dans les expériences concernant l'hyperglycémie provoquée chez le lapin.

Nous l'avons cependant observé chez le sujet de bonne volonté chez qui nous avons vérifié l'action de l'hyperglycémie provoquée sur la R. A. Nous pensons qu'il s'agit ici d'un homme particulièrement apte à brûler les sucres, puisque 30 minutes après l'ingestion de 100 gr. de glucose, la glycémie atteint le plus haut chiffre que nous constaterons dans cette expérience.

A ce moment-là, la R. A. s'est déjà nettement relevée. Nous laisserons donc cet exemple de côté pour le moment.

Ces décalages nous montrent encore que l'insuline agit bien sur la glycémie et la R. A., mais pas toujours simultanément. Il existe donc entre le médicament et ces données un intermédiaire. Lequel ?

Reprenons les conclusions tirées des observations concernant les glycosuries (p. 14).

Nous disions que l'élimination du sucre par le rein semblait avoir plus d'action sur les valeurs de la R. A. que le taux de la glycémie. Les variations de la R. A. sous l'influence de l'insuline seraient-elles alors sous la dépendance du rein, puisque nous voyons dans les décalages, dont nous venons de parler, la R. A. varier avant la glycémie ?

On peut y penser, d'autant plus que Chabanier a montré par l'étude du seuil rénal et de la glycémie que l'insuline diminue l'élément rénal (voir bibliographie N° 2, p. 295).

Ceci nous semble être une des explications possibles.

L'autre explication se baserait sur l'augmentation du pouvoir des combustions tissulaires vis-à-vis du sucre sous l'influence de l'insuline.

Certains auteurs (Bergmann, Kauffmann, Costa et beaucoup d'autres) ont montré que l'insuline augmente l'oxydation tissulaire. On peut donc penser aussi que c'est cette oxydation qui tiendrait sous sa dépendance les taux de la glycémie et de la R. A. et serait dans certains cas susceptible de modifier l'un avant l'autre.

BIBLIOGRAPHIE

1. L. AMBARD et F. SCHMID. — La Réserve alcaline. G. Doin & C^{ie}, Paris 1928.
2. H. CHABANIER, M. LEBERT et C. LOBO-ONELL. — La Physiopathologie et traitement du diabète sucré. Masson & C^{ie}, 1929.
3. H. CHABANIER, C. LOBO-ONELL et M. LEBERT. — De la mise en pratique du traitement du diabète par l'insuline. *Presse Médicale*, 23 avril 1924.
4. A. CHOAY. — La sécrétion interne du pancréas et l'insuline. Masson & C^{ie}, 1926.
5. COLLAZO J. A. HÄNDEL. — Experm. Beitrage zur Insulinfrage. *Deutsche Med. Wochenschrift*, N^o 49, 1923, p. 1546.
6. E. HÉDON. — La survie du chien totalement dépancréaté traité par l'insuline. *Comptes rendus de la Soc. biol.*, janvier 1924, p. 920.
7. M. LABBÉ et F. NEPVEUX. — Acidose et alcalose. Masson & C^{ie}, 1928.
8. M. LABBÉ. — La Réserve alcaline et la pH chez les diabétiques. *Annales de Médecine*, avril 1926, p. 327.
9. M. LABBÉ. — La valeur pronostique de la Réserve alcaline dans l'acidose diabétique. *Soc. Méd. des hôpitaux*, 25 juillet 1924.
10. M. LABBÉ et MOUZAREFF CHEVKI. — L'acidose post opératoire. *Presse Médicale*, N^o 79, 2 octobre 1926.
11. M. LABBÉ. — Action comparée de l'insuline sur la glycosurie et l'acidose. *Presse Médicale*, 19 avril 1924, p. 1246.
12. M. LABBÉ. — Valeur pronostique de la Réserve alcaline dans l'acidose diabétique. *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, juillet 1924.

13. M. LABBÉ. — Etude sur la pathogénie de l'acidose. *Annales de Médecine*, XVI, N° 5, novembre 1924.
 14. LAMERS. — Différence entre l'effet de l'insuline injectée par voie intraveineuse et souscutanée. *Comptes rendus de la Soc. biol.*, XCIV, 24 avril 1926, p. 1259.
 15. J. U. LIPETZ. — La Réserve alcaline du sang étudiée en clinique. *Archives des Maladies de l'appareil digestif et nutrition*, avril 1929, p. 470.
 16. MAGNUS LEVY. — Das Coma diabeticum und seine Behandlung. Julius Springer, Berlin, 1909.
 17. MAURIAC. — Le mécanisme d'action de l'insuline et la pathogénie du diabète pancréatique. *Paris Médical*, XV, N° 18, 1925, p. 412.
 18. VON NOORDENT et S. ISAAC. — Hausärztliche und Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit. Julius Springer, Berlin, 1925.
 19. L. SERVANTE. — Variation de l'acide lactique dans le sang de l'animal normal après injection de l'insuline. *C. R. Soc. biol.*, XCII, 1925, p. 1112.
 20. Dr W. SINGER. — Beitrag zur Kenntnis der Insulinwirkung auf Alkalireserve und Blutzucker im Koma diabeticum. *Schw. Med. Woch.*, 15 avril 1926.
 21. A. WELCKER. — Réserve alcaline et pH sanguin dans l'acidose diabétique. *Thèse de Méd.*, Paris, 1926.
 22. A. WERNICKE, E. SAVINO, V. DEULOFFEN et G. SCOTTI. — Action de l'insuline sur la réserve alcaline et le pH du sang chez les chevaux. *C. R. Soc. biol.*, XCII, 4 décembre 1925, N° 11, p. 896.
 23. F. WIDAL, P. ABRAMI, A. WEIL et LANDAT. — Action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie. *Press. Méd.*, 22 mars 1924.
-

